

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭64-38009

⑮ Int. Cl. 4

A 61 K 7/00

// C 12 N 9/99

識別記号

庁内整理番号

X-7306-4C

C-7306-4C

8717-4B

⑭ 公開 昭和64年(1989)2月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 美白化粧品

⑯ 特 願 昭62-192040

⑰ 出 願 昭62(1987)7月31日

⑱ 発 明 者 稲 岡 靖 規 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地の1 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

⑲ 発 明 者 土 屋 正 彦 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポーラ化成工業株式会社新薬研究所内

⑳ 出 願 人 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町648番地

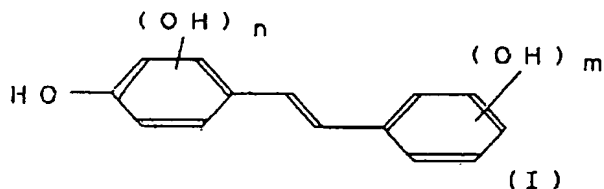
明 細 書

1. 発明の名称

美白化粧品

2. 特許請求の範囲

1) 美白物質として一般式 (I)

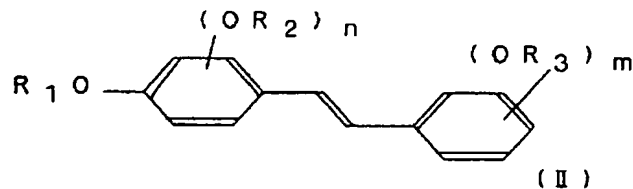


(式中 n は 0, 1, 2, 3 または 4 の数を、 m は 0, 1, 2, 3, 4 または 5 の数を示す)

で表わされるヒドロキシスチルベンを 1 種または 2 種以上配合することを特徴とする美白化粧品

2) 前記ヒドロキシスチルベンの配合量が化粧品全体に対して 0.00001 ~ 1 重量% である特許請求の範囲第 1 項記載の美白化粧品

3) 美白物質として一般式 (II)



(式中 R_1 , R_2 及び R_3 は炭素数 1 ~ 3 個を有する同種または異種のアルキル基、または炭素数 2 ~ 25 個を有する同種または異種のアシル基を示し、 n は 0, 1, 2, 3 または 4 の数を、 m は 0, 1, 2, 3, 4 または 5 の数を示す)

で表わされるヒドロキシスチルベン誘導体を 1 種または 2 種以上配合することを特徴とする美白化粧品

4) 前記ヒドロキシスチルベンの誘導体の配合量が化粧品全体に対して 0.00001 ~ 10 重量% である特許請求の範囲第 3 項記載の美白化粧品

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は美白化粧品、更に詳しくはヒドロキシスチルベン及びその誘導体を有効成分として配合してなる美白化粧品に関する。

(従来技術及び発明が解決しようとする問題点)

一般に、日光からの紫外線が皮膚に対して照射されると、皮膚内のチロジナーゼ活性作用によりメラニンが著しく生成・増加して皮膚が黒化するとされている。従って、色黒の防止・改善にはメラニン生成過程でのチロジナーゼ活性阻害が必要であるという考え方にに基づき、これまで種々の美白成分が提案されてきた。

従来、これら美白成分としては、アスコルビン酸類、過酸化水素、更にはグルタチオン等の硫黄化合物群等が知られている。

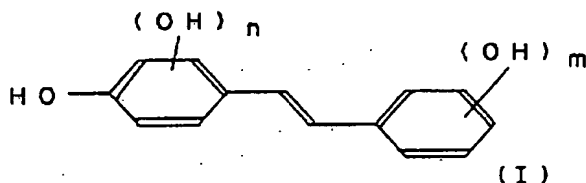
しかし、これらの美白成分は、処方系中における安定性が悪く、例えば分解による着色・異臭を生じたり、経皮吸収性の点から効果、効能が不十分であったり、更には安全性上問題のある物質を

含むなど、未だ十分に満足すべきものは得られていなかった。

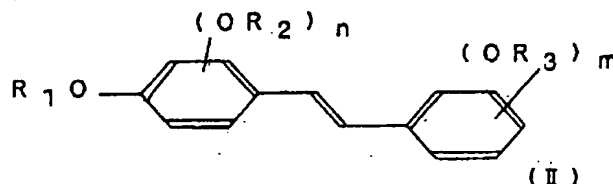
(問題点を解決する手段)

そこで本発明者らは、上記の現状に鑑みこれらの問題を解決すべくチロジナーゼ活性阻害効果という視点から多くの天然物及び合成化合物について探索検討したところ、スチルベンにはチロジナーゼ活性を阻害する効果がなかったが、その類縁化合物である4-ヒドロキシスチルベンがその効果を有することを発見した。更に研究を重ねた結果、後記一般式(I)で表わされるポリヒドロキシスチルベン及び一般式(II)で表わされるポリヒドロキシスチルベン誘導体が強力なチロジナーゼ活性阻害効果を有することを突き止め、これを化粧品基剤中に一定濃度以上で含有せしめた時に優れた美白効果を発現することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は一般式(I)



(式中nは0, 1, 2, 3または4の数を、mは0, 1, 2, 3, 4または5の数を示す)
で表わされるポリヒドロキシスチルベン及び一般式(II)



(式中R₁、R₂及びR₃は炭素数1~3個を有する同種または異種のアルキル基、または炭素数2~25個を有する同種または異種のアルシル基を示し、nは0, 1, 2, 3ま

たは4の数を、mは0, 1, 2, 3, 4または5の数を示す)

で表わされるポリヒドロキシスチルベン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする美白化粧品に関する。

本発明に適用される前述の一般式(I)及び(II)で表わされるポリヒドロキシスチルベン系化合物は、4位にフェノール性水酸基を有したスチルベン誘導体をなすことが必須である。この条件が満足されている限りほとんどすべてのスチルベン系化合物が使用可能である。具体例としては、4-ヒドロキシスチルベン、2, 4-ジヒドロキシスチルベン、3, 4-ジヒドロキシスチルベン、4, 4'-ジヒドロキシスチルベン、2, 4, 4'-トリヒドロキシスチルベン、3, 4, 4'-トリヒドロキシスチルベン、2', 4', 4'-トリヒドロキシスチルベン、3', 4, 4'-トリヒドロキシスチルベン、3', 4, 5'-トリヒドロキシスチルベン、2, 3', 4-トリヒドロキシスチルベン、2', 3, 4-トリヒドロキシ

スチルベン、2, 2', 4-トリヒドロキシスチルベン、2', 4, 4', 5'-テトラヒドロキシスチルベン、2, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシスチルベン、3, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベン、2', 3, 4, 4'-テトラヒドロキシスチルベン、3, 3', 4, 4', 5'-ペンタヒドロキシスチルベン、2, 2', 4, 4', 6'-ペンタヒドロキシスチルベン、2', 3, 4, 4', 6'-ペンタヒドロキシスチルベン、2, 2', 4, 4', 6, 6'-ヘキサヒドロキシスチルベン等及び、上記ポリヒドロキシスチルベンのアルキル誘導体またはアシル誘導体も同様に挙げられ、これらの1種または2種以上を混合して用いるものである。特に2, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベン、3, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベンが最も効果がある。

本発明に適用されるポリヒドロキシスチルベン

系化合物を合成する方法としては種々あるが、特に効果の高い2, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベン、3, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベンの合成例を示す。

合成例1. 2, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベン

3, 5-ジヒドロキシベンジルトリフェニルフォスフォニウム塩と2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドとのWittig反応によって合成した。

[E. Reimann "Tetrahedron Letters" 47, 4051 (1970) 参照]

^1H NMR δ 値 ppm とカップリング
 コンスタント (CD_3COCD_3)
 6.45 ($J = 2.2\text{ Hz}$, $\text{C}_3 - \text{H}$)
 6.39 ($J = 2.2, 8.5\text{ Hz}$, $\text{C}_5 - \text{H}$)
 7.42 ($J = 8.5\text{ Hz}$, $\text{C}_6 - \text{H}$)
 6.90 ($J = 16.3\text{ Hz}$, $\text{C}_7 - \text{H}$)
 7.35 ($J = 16.3\text{ Hz}$, $\text{C}_8 - \text{H}$)
 6.53 ($J = 2.2\text{ Hz}$, $\text{C}_2', 6' - \text{H}$)
 6.25 ($J = 2.2\text{ Hz}$, $\text{C}_4' - \text{H}$)

^{13}C NMR δ 値 ppm
 (CD_3COCD_3)
 117.68 (C_1), 157.32 (C_2),
 104.09 (C_3), 159.52 (C_4),
 108.88 (C_5), 128.68 (C_6),
 124.77 (C_7), 126.70 (C_8),
 142.09 (C_1'),
 105.91 ($\text{C}_2', 6'$)
 159.95 ($\text{C}_3', 5'$)
 102.72 (C_4')

合成例2. 3, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベン

3, 5-ジヒドロキシベンジルトリフェニルフォスフォニウム塩と3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドとのWittig反応によって合成した。

[E. Reimann "Tetrahedron Letters" 47, 4051 (1970) 参照]

^1H NMR δ 値 ppm とカップリング
 コンスタント (CD_3COCD_3)
 7.05 ($J = 1.9\text{ Hz}$, $\text{C}_2' - \text{H}$),

6.79 ($J = 8.1\text{ Hz}$, $\text{C}_5 - \text{H}$)
 6.81 ($J = 1.9, 8.1\text{ Hz}$, $\text{C}_6 - \text{H}$),
 6.80 ($J = 16.1\text{ Hz}$, $\text{C}_7 - \text{H}$),
 6.91 ($J = 16.1\text{ Hz}$, $\text{C}_8 - \text{H}$),
 6.51 ($J = 2.2\text{ Hz}$, $\text{C}_2', 6' - \text{H}$)
 6.25 ($J = 2.2\text{ Hz}$, $\text{C}_4' - \text{H}$)

^{13}C NMR δ 値 ppm
 (CD_3COCD_3)
 132.9 (C_1), 116.1 (C_2),
 146.0 (C_3), 146.2 (C_4),
 113.7 (C_5), 119.8 (C_6),
 126.8 (C_7), 129.6 (C_8),
 140.7 (C_1'),
 105.5 ($\text{C}_2', 6'$),
 159.5 ($\text{C}_3', 5'$),
 102.5 (C_4')

上記以外の化合物に関しても同様に該当するフォスフォニウム塩と該当するアルデヒドとのWittig反応によって合成することができる。

本発明の美白化粧品では前記のポリヒドロキシ

スチルベン¹の1種または2種以上を選択して用いることができる。その配合量は、化粧品成分全重量中0.00001～1重量%、好ましくは0.00005～0.5重量%である。0.00001重量%以下では皮膚に対し本発明美白化粧料を塗布しても経皮吸収量が美白効果を発現する至適量とならず、逆に1重量%以上の場合は過度のチロジナーゼ活性阻害による不自然な脱色効果を皮膚に与えやすいので避けるべきである。

またポリヒドロキシスチルベン²のアルキル誘導体またはアシル誘導体の1種または2種以上を選択して用いることができる。その配合量は、前述の理由により、化粧品全体に対して0.00001重量%～10重量%、好ましくは0.00005～5重量%である。

つぎに、ポリヒドロキシスチルベンが、色黒の防止・改善に効果のあることを実証するため、メラニンの生合成に関与している酵素チロジナーゼに対する阻害作用について実験した結果を実験条件を含めて以下に述べる。

上述した様に行なわれた実験で得られた、単独物質に対する値を表-1に示す。

(以下 余 白)

酵素チロジナーゼはHarding-Passayマウスメラノーマから抽出した酵素を使用した。酵素活性はL-ドーパを基質としてドーパクロームの生成量を吸収極大475nmの吸光度で測定するフォトメトリー法に従った。試験物質ポリヒドロキシスチルベン³は0.1Mリン酸緩衝液にそれぞれ所定の濃度に、一定量のノニオン系界面活性剤(終濃度0.25%)で可溶化したものを作成し、この試験試料溶液1.8mlにチロジナーゼ酵素溶液0.2mlを添加し、37℃で10分間インキュベートする。予め37℃でインキュベートした5mMのL-ドーパ溶液1.0mlをこの反応混合液に加え10分間反応させ、ドーパクロームの生成を475nmの吸光度の増加として分光光度計で経時的に測定した。試料を添加しないコントロール溶液の吸光度の増分(Ac)と、試料を添加した反応溶液の吸光度の増分(As)より阻害率を算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{Ac - As}{Ac} \times 100$$

表-1

	試 料 の 最 終 濃 度	阻 害 率
スチルベン	$5.6 \times 10^{-2} M$	—
4-ヒドロキシ スチルベン	$2.5 \times 10^{-3} M$ $5.1 \times 10^{-3} M$	11.0% 20.2%
2,3',4,5'- テトラヒドロキシ スチルベン	$4.1 \times 10^{-6} M$ $8.2 \times 10^{-6} M$ $2.1 \times 10^{-5} M$	28.3% 51.7% 79.3%
3,3',4,5'- テトラヒドロキシ スチルベン	$2.1 \times 10^{-5} M$ $4.1 \times 10^{-5} M$ $8.2 \times 10^{-5} M$	18.6% 40.9% 60.1%

この結果より、ポリヒドロキシスチルベン⁴はチロジナーゼ活性を阻害し、ドーパクロームの生成を低下させることが実証された。

本発明の美白化粧料に配合されるポリヒドロキ

シスチルベン系化合物を美白化粧料の基剤に配合する場合には、これらを単独、あるいは、その他の還元性皮膚黒化防止物質と共に用いてもよい。

以上、詳述したとおり、本発明はポリヒドロキシシスチルベン系化合物を皮膚の色黒を防止、改善する成分として効果的に配合した美白化粧料に関するものであり、従来知られている各種アスコルビン酸類、過酸化水素、グルタチオン等化合物の美白物質を配合した化粧料に比べ、日光からの紫外線照射によって生じる皮膚の黒化をはるかに防ぐことができ、皮膚の色黒やシミ、ソバカスの防止、美肌効果等の効果が優れていると共に皮膚に対し何らの弊害もなく安全に用いることができる。

本発明の美白化粧料と上記公知の美白物質を配合した化粧料を用いて皮膚に対する色黒の防止効果、シミ、ソバカスの解消等の使用テストを行ったが、ここにおいても本発明の美白化粧料の効果が格段に優れていることが実証された。

次に本発明美白化粧料の実施例を示す。配合割合は重量部である。

油相	鯨ロウ	3.0
	セタノール	2.0
	ステアリン酸	1.0
	ワセリン	5.0
	オリーブ油	4.0
	スクワラン	5.0
	グリセリンモノステアレート	1.0
	ポリオキシエチレン(20)	3.0
	ソルビタンモノステアレート	
	3,3' - ジヒドロキシ	0.01
	-4,4' ジメトキシシスチルベン	
水相	グリセリン	3.0
	ポリエチレングリコール	3.0
	香料・防腐剤	適量
	精製水	69.99
実施例4. 美白乳液		
油相	ワセリン	1.0
	鯨ロウ	1.0
	スクワラン	5.0
	ホホバ油	1.0

実施例1. 美白化粧水

エタノール	10.0
プロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン(50)	0.5
水添ヒマシ油	
クエン酸	0.015
クエン酸ナトリウム	0.1
メチルパラベン	0.05
2,3',4,5' - テトラ	0.0005
ヒドロキシシスチルベン	
香料	適量
精製水	84.3

実施例2. 美白化粧オイル

スクワラン	49.9
ヒマシ油	49.9
3,3',4,5' - テトラ	0.001
ヒドロキシシスチルベン	
ブチルヒドロキシトルエン	0.001
香料	適量

実施例3. 美白クリーム

3',4,5' -	0.005
トリヒドロキシシスチルベン	
ソルビタンモノステアレート	1.0
ポリオキシエチレン(25)	2.0
モノステアレート	
水相	
カルボキシビニルポリマー	0.2
トリエタノールアミン	0.5
プロピレングリコール	5.0
香料・防腐剤	適量
精製水	83.3

実施例5. 美白パック

ポリビニルアルコール	20.0
エタノール	20.0
2,3',4,5' - テトラ	0.002
ヒドロキシシスチルベン	
グリセリン	5.0
香料	適量
精製水	55.0

実施例6. 固形ファンデーション

タルク	25.0
-----	------

セリサイト	25.0
ナイロンパウダー	3.0
チタンマイカ	3.0
酸化チタン	8.0
酸化鉄	1.5
防 腐 剤	0.2
シリコーン油	4.0
オレイン酸オクチドデシル	10.0
2,3',4,5' - テトラ	0.001
ヒドロキシスチルベン	
3,4-ジヒドロキシ-3',5' -	0.01
ジアセトキシスチルベン	
香 料	適 量
パール剤	20.0

特許出願人 ボーラ化成工業株式会社

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成7年(1995)10月9日

【公開番号】特開平1-38009
 【公開日】平成1年(1989)2月8日
 【年通号数】公開特許公報1-381
 【出願番号】特願昭62-192040
 【国際特許分類第6版】

A61K 7/00 X 9051-4C
 C 9051-4C
 // C12N 9/99 9152-4B

手続補正書

平成6年7月27日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第192040号

2. 発明の名称

美白化粧料

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 静岡県静岡市葵区4番48号

名 称 ポーラ化成工業株式会社

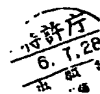
4. 代理人

〒103東京都中央区東日本橋3丁目4番10号

ヨコヤマビル6階

電話 03(3669)6571

(8924) 弁理士 遠山 勉



5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」及び「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙のように補正する。

(2) 明細書第3頁第3～4行目に、「ヒドロキシステルベン及びその誘導体を有効成分として」とあるのを、「ヒドロキシステルベンを有効成分として」と補正する。

(3) 同第4頁第11～13行目に、「後記一般式(I)で表されるポリヒドロキシステルベン及び一般式(II)で表されるポリヒドロキシステルベン誘導体」とあるのを、「後記一般式(I)で表されるポリヒドロキシステルベン」と補正する。

(4) 同第5頁5行目の「及び」から、同第6頁3行目の「ポリヒドロキシステルベン誘導体」までを削除する。

(5) 同第6頁6～7行目に、「前述の一般式(I)及び(II)で表される」とあるのを、「前述の一般式(I)で表される」と補正する。

(6) 同第7頁12～15行目「2, 2', 4, 4', 6, 6' -ヘキサヒドロキシステルベン等及び、上記ポリヒドロキシステルベン誘導体またはアシル誘導体も同様に挙げられ、」とあるのを、「2, 2', 4, 4', 6, 6' -ヘキサヒドロキシステルベン等が挙げられ、」と補正する。

(7) 同第11頁10行目の「またポリヒドロキシステルベン」から、同第11頁15行目の「である。」までを削除する。

(8) 同第15頁14行目の「本発明の」から、同第15頁18行目の「実施された。」までを次の様に補正する。

「ここで、本発明の美白化粧料を用い色白効果、シミ、ソバカスの改善効果を検討し、併せて従来の美白化粧料とを比較した。適用方法としては、色黒、シミ、ソバカスに悩む32～48才の女性30名を選び、これらを無作為に3群(各10名)に分け、第1群には後記実施例1の美白化粧水を、第2群には実施例1中の2, 3', 4, 5' -テトラヒドロキシステルベンを酸化型グルタチオンに置

き換えた美白化粧水を、また第3群には、実施例1中の2, 3', 4, 5'-テトラヒドロキシスチルベンを除去（水を増量）したコントロールの化粧水を、それぞれ1日につき朝、昼、晩の3回、3ヶ月間継続して使用してもらい、色黒、シミ、ソバカスの改善状態を3ヶ月後に報告させた。

その結果を表-2に示す。

表-2

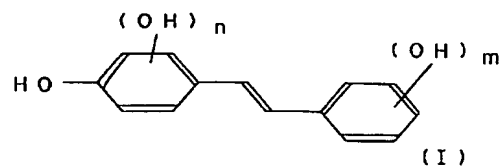
パネラー	改善度	著効	有効	やや有効	無効
第1群（本発明）		2名	7名	1名	
第2群（比較品）			1名	8名	1名
第3群（コントロール）					10名

表-2に示された結果によれば、本発明品を使用した第1群における改善効果が比較品を使用した第2群、第3群に比べて格段に優れていることが実証された。これは、本発明に係る美白化粧料に配合されたヒドロキシスチルベンがチロシナーゼ活性阻害作用およびメラニン色素脱色作用による美白効果を有効に発揮していることを示すものである。」

（9）同第16頁20行目～同第17頁15行目までの、実施例3. 美白クリームを削除する。

特許請求の範囲

1) 美白物質として一般式(I)



（式中nは0、1、2、3または4の数を、mは0、1、2、3、4または5の数を示す。）

で表されるヒドロキシスチルベンを1種または2種以上配合することを特徴とする美白化粧料。

2) 前記ヒドロキシスチルベンの配合量が化粧料全体に対して0.00001～1重量%である特許請求の範囲第1項記載の美白化粧料。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.